

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/084518 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K 9/50**

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001096

(22) Date de dépôt international : 7 avril 2003 (07.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04409 9 avril 2002 (09.04.2002) FR
02/10847 2 septembre 2002 (02.09.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33, avenue du
Docteur Georges Lévy, F-69200 Venissieux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CASTAN**,
Catherine [FR/FR]; "Le Verger du Gontey", 55, chemin du
May, F-69530 Ollenas (FR). **GUIMBERTEAU**, Florence
[FR/FR]; 3, route de la Garenne, F-33450 Montussan (FR).
MEYRUEIX, Rémi [FR/FR]; 42, rue Hector Berlioz, "Le
Bois St Rambert", F-69009 Lyon (FR).

(74) Mandataires : **FLEURANCE**, Raphaël etc.; Cabinet
Plasseraud, 65/67, rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex
09 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 1 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: ORAL SUSPENSION OF ACTIVE PRINCIPLE MICROCAPSULES

(54) Titre : SUSPENSION ORALE DE MICROCAPSULES DE PRINCIPES ACTIFS

(57) Abstract: The invention concerns liquid pharmaceutical formulations, for oral delivery, with modified release of active principle(s) excluding amoxicillin and consisting of suspensions of coated particles of active principles (microcapsules). The microcapsules constituting the dispersed phase of the suspension are designed, according to the invention, to enable modified release of the active principle(s), in accordance with a profile which remains unaltered during the shelf life of the liquid suspension. Therefor, the invention consists in selecting a coating composition specific to the microcapsules consisting of at least four components enabling preservation of said microcapsules in water without altering their properties of modified release of the active principle, said liquid phase being furthermore saturated with active principle(s).

(57) Abrégé : L'invention concerne des formulations pharmaceutiques liquides, administrables oralement, à libération modifiée de principe(s) actif(s) à l'exclusion de l'amoxicilline et constituées par des suspensions de particules de principes actifs enrobées (microcapsules). Les microcapsules constituant la phase dispersée de la suspension sont conçues, conformément à l'invention, pour permettre la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s), selon un profil n'évoluant pas au cours du stockage de la suspension liquide. Pour ce faire, les inventeurs proposent de sélectionner une composition d'enrobage spécifique pour les microcapsules constituée d'au moins quatre composants permettant de conserver ces microcapsules dans l'eau sans modifier leurs propriétés de libération modifiée du principe actif, cette phase liquide étant par ailleurs saturée en principe(s) actif(s).



WO 2003/084518 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01096

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X | EP 0 475 536 A (TAKEDA) 18 March 1992 (1992-03-18) claims 1-3,5-7 page 5; example 4 --- | 1-20 |
| X | DE 39 43 242 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA) 28 June 1990 (1990-06-28) claims 1-4,8,10 page 4, line 35 - line 43 page 7, line 65 -page 8, line 7 --- | 1-20 |
| X | EP 0 624 371 A (FLAMEL TECHNOLOGIES) 17 November 1994 (1994-11-17) claims 1,7-10 page 7, line 13 - line 17 page 7; example 1.1 --- -/-- | 1-20 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2003

Date of mailing of the international search report

30/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01096

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X | EP 1 123 700 A (EURAND AMERICA) 16 August 2001 (2001-08-16) claims 1,6,8-11 ----- | 1-20 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/01096

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 475536 | A | 18-03-1992 | AT 80292 T | 15-09-1992 |
| | | | EP 0475536 A1 | 18-03-1992 |
| | | | GR 3023599 T3 | 29-08-1997 |
| | | | AT 150963 T | 15-04-1997 |
| | | | CA 1312548 C | 12-01-1993 |
| | | | DE 3855852 D1 | 07-05-1997 |
| | | | DE 3855852 T2 | 17-07-1997 |
| | | | DE 3874360 D1 | 15-10-1992 |
| | | | DE 3874360 T2 | 14-01-1993 |
| | | | EP 0277741 A1 | 10-08-1988 |
| | | | ES 2052697 T3 | 16-07-1994 |
| | | | ES 2099130 T3 | 16-05-1997 |
| | | | GR 3006170 T3 | 21-06-1993 |
| | | | HU 46238 A2 | 28-10-1988 |
| | | | JP 8032625 B | 29-03-1996 |
| | | | JP 63301816 A | 08-12-1988 |
| | | | JP 2969345 B2 | 02-11-1999 |
| | | | JP 11071267 A | 16-03-1999 |
| | | | KR 9605138 B1 | 22-04-1996 |
| | | | US 5026560 A | 25-06-1991 |
| | | | US 5516531 A | 14-05-1996 |
| DE 3943242 | A | 28-06-1990 | IT 1227899 B | 14-05-1991 |
| | | | DE 3943242 A1 | 28-06-1990 |
| | | | FR 2670112 A1 | 12-06-1992 |
| EP 624371 | A | 17-11-1994 | FR 2704146 A1 | 28-10-1994 |
| | | | AT 193448 T | 15-06-2000 |
| | | | DE 69424718 D1 | 06-07-2000 |
| | | | DK 624371 T3 | 02-10-2000 |
| | | | EP 0624371 A1 | 17-11-1994 |
| | | | ES 2148300 T3 | 16-10-2000 |
| | | | GR 3034231 T3 | 29-12-2000 |
| | | | JP 7138164 A | 30-05-1995 |
| | | | PT 624371 T | 30-11-2000 |
| | | | US 5603957 A | 18-02-1997 |
| | | | US 5846566 A | 08-12-1998 |
| EP 1123700 | A | 16-08-2001 | AU 3492201 A | 20-08-2001 |
| | | | CA 2398035 A1 | 16-08-2001 |
| | | | CN 1404389 T | 19-03-2003 |
| | | | EP 1123700 A1 | 16-08-2001 |
| | | | JP 2003522141 T | 22-07-2003 |
| | | | NZ 520706 A | 25-07-2003 |
| | | | WO 0158433 A1 | 16-08-2001 |
| | | | US 2001046964 A1 | 29-11-2001 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No

PCT/FR 03/01096

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| X | EP 0 475 536 A (TAKEDA) 18 mars 1992 (1992-03-18) revendications 1-3,5-7 page 5; exemple 4 | 1-20 |
| X | DE 39 43 242 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA) 28 juin 1990 (1990-06-28) revendications 1-4,8,10 page 4, ligne 35 - ligne 43 page 7, ligne 65 -page 8, ligne 7 | 1-20 |
| X | EP 0 624 371 A (FLAMEL TECHNOLOGIES) 17 novembre 1994 (1994-11-17) revendications 1,7-10 page 7, ligne 13 - ligne 17 page 7; exemple 1.1 | 1-20 |
| | --- -/-- | |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 septembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/09/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

internationale No
PCT/FR 03/01096

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| X | EP 1 123 700 A (EURAND AMERICA) 16 août 2001 (2001-08-16) revendications 1,6,8-11 ----- | 1-20 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document Internationale No

PCT/FR 03/01096

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|-------------------------------------------------|---|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| EP 475536 | A | 18-03-1992 | AT 80292 T | 15-09-1992 |
| | | | EP 0475536 A1 | 18-03-1992 |
| | | | GR 3023599 T3 | 29-08-1997 |
| | | | AT 150963 T | 15-04-1997 |
| | | | CA 1312548 C | 12-01-1993 |
| | | | DE 3855852 D1 | 07-05-1997 |
| | | | DE 3855852 T2 | 17-07-1997 |
| | | | DE 3874360 D1 | 15-10-1992 |
| | | | DE 3874360 T2 | 14-01-1993 |
| | | | EP 0277741 A1 | 10-08-1988 |
| | | | ES 2052697 T3 | 16-07-1994 |
| | | | ES 2099130 T3 | 16-05-1997 |
| | | | GR 3006170 T3 | 21-06-1993 |
| | | | HU 46238 A2 | 28-10-1988 |
| | | | JP 8032625 B | 29-03-1996 |
| | | | JP 63301816 A | 08-12-1988 |
| | | | JP 2969345 B2 | 02-11-1999 |
| | | | JP 11071267 A | 16-03-1999 |
| | | | KR 9605138 B1 | 22-04-1996 |
| | | | US 5026560 A | 25-06-1991 |
| | | | US 5516531 A | 14-05-1996 |
| DE 3943242 | A | 28-06-1990 | IT 1227899 B | 14-05-1991 |
| | | | DE 3943242 A1 | 28-06-1990 |
| | | | FR 2670112 A1 | 12-06-1992 |
| EP 624371 | A | 17-11-1994 | FR 2704146 A1 | 28-10-1994 |
| | | | AT 193448 T | 15-06-2000 |
| | | | DE 69424718 D1 | 06-07-2000 |
| | | | DK 624371 T3 | 02-10-2000 |
| | | | EP 0624371 A1 | 17-11-1994 |
| | | | ES 2148300 T3 | 16-10-2000 |
| | | | GR 3034231 T3 | 29-12-2000 |
| | | | JP 7138164 A | 30-05-1995 |
| | | | PT 624371 T | 30-11-2000 |
| | | | US 5603957 A | 18-02-1997 |
| | | | US 5846566 A | 08-12-1998 |
| EP 1123700 | A | 16-08-2001 | AU 3492201 A | 20-08-2001 |
| | | | CA 2398035 A1 | 16-08-2001 |
| | | | CN 1404389 T | 19-03-2003 |
| | | | EP 1123700 A1 | 16-08-2001 |
| | | | JP 2003522141 T | 22-07-2003 |
| | | | NZ 520706 A | 25-07-2003 |
| | | | WO 0158433 A1 | 16-08-2001 |
| | | | US 2001046964 A1 | 29-11-2001 |